



## AUSLEGESCHRIFT 1 058 067

F 19770 IVb/12q

ANMELDETAG: 10. MÄRZ 1956

BEKANNTMACHUNG

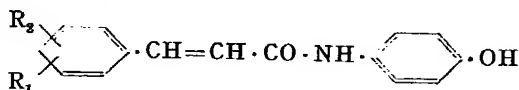
DER ANMELDUNG

UND AUSGABE DER

AUSLEGESCHRIFT: 27. MAI 1959

## 1

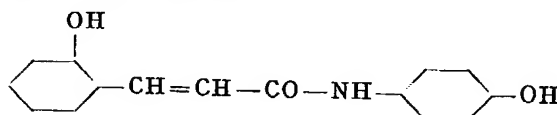
Die Erfindung bezieht sich auf die Herstellung von choleretisch wirksamen p-Oxyphenylamiden der allgemeinen Formel



worin  $R_1$  und bzw. oder  $R_2$  ein Wasserstoffatom oder eine bzw. in beiden Fällen Hydroxyl- oder Nitrogruppen bedeuten. Sie besteht darin, daß man entsprechende Zimt- 10 säurehalogenide, in denen gegebenenfalls vorhandene Hydroxylgruppen durch Acylreste geschützt sind, in einem inerten wasserfreien organischen Lösungsmittel bei Temperaturen von etwa 0 bis 40°C mit einer wasserfreien 15 Suspension von p-Aminophenol in Äthyläther, zweckmäßig in Gegenwart eines anorganischen oder organischen, Halogenwasserstoff bindenden Mittels bzw. eines entsprechenden Überschusses an p-Aminophenol, umsetzt, das Reaktionsgemisch mit 1 bis 3 Äquivalenten einer verdünnten wäßrigen Ätzalkalilösung bei Temperaturen 20 zwischen etwa 0 bis 50°C in Lösung bringt und die so erhaltene Lösung ansäuert.

## Beispiel 1

8,0 g o-Carbäthoxyzimsäurechlorid wurden in 40 ccm 25 wasserfreiem Äthyläther gelöst und einer Suspension von 7 g p-Aminophenol in 25 ccm wasserfreiem Äthyläther bei 0°C innerhalb 30 Minuten zugesetzt. Man setzte das Rühren weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur fort; schließlich wurde unter Rückfluß 1 Stunde erwärmt. Nach der Abkühlung wurde filtriert, und der mit Äther gewaschene Kuchen wurde mit 0,5 n-HCl und dann noch mit Wasser gewaschen. Das N-(p-Oxyphenyl)-o-carbäthoxycinnamylamid wurde aus Amylacetat umkristallisiert und zeigte einen Schmelzpunkt von 160 bis 162°C. 30 4,2 g desselben wurden mit 120 ccm 0,2 n-NaOH bei 50°C behandelt, bis man eine vollständige Lösung erhielt. Durch Ansäuern gewann man das N-(p-Oxyphenyl)-o-oxycinnamoylamid mit Schmelzpunkt 200 bis 202°C (aus wäßrigem Äthanol).



Das als Ausgangsstoff dienende o-Carbäthoxyzimsäurechlorid wurde auf folgende Weise hergestellt: 13,0 g o-Oxyzimsäure, die in 160 ccm 1 n-NaOH gelöst wurden, wurden bei 0°C mit 10,0 g Chlorkohlensäureäthylester behandelt. Nach 30 Minuten wurde die Lösung angesäuert und die gewonnene o-Carbäthoxyzimsäure, Schmelzpunkt 159 bis 160°C (aus Äthanol) filtriert. 10,0 g derselben wurden mit 12,0 g  $\text{PCl}_5$  in 30 ccm Ligroin kochend in Reaktion gebracht. Nach 2 Stunden wurde das Ligroin 50

## Verfahren zur Herstellung von choleretisch wirksamen p-Oxyphenylamiden

Anmelder:

Societa' Farmaceutici Italia, Mailand (Italien)

Vertreter:

Dipl.-Ing. Dipl.-Chem. Dr. phil. Dr. techn. J. Reitstötter, Patentanwalt, München 15, Haydnstr. 5

Beanspruchte Priorität:

Italien vom 10. März 1955

Carlo Giuseppe Alberti, Domenico Cattapan und Alberto Vercellone, Mailand (Italien), sind als Erfinder genannt worden

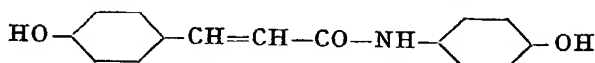
## 2

verdampft und der Rückstand bei 15 bis 16 mm (Hg) Druck destilliert. Bei 176 bis 178°C wurde das o-Carbäthoxyzimsäurechlorid gesammelt.

## Beispiel 2

Das aus 5 g p-Acetoxyzimsäure stammende rohe Chlorid der p-Acetoxyzimsäure wurde in 50 ccm Chloroform gelöst und tropfenweise zu einer Suspension von 10,5 g p-Aminophenol in 30 ccm wasserfreiem Äther bei 0°C zugegeben.

Wie im Beispiel 1 erhielt man das N-(p-Oxyphenyl)-p-acetoxycinnamoylamid, Schmelzpunkt 178 bis 182°C (aus 40%igem Äthanol). 2,0 g desselben wurden mit 30 ccm 1 n-NaOH unter Rühren bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Auflösung behandelt. Durch Ansäuern erhielt man das N-(p-Oxyphenyl)-p-oxycinnamoylamid, Schmelzpunkt 270 bis 273°C, von der Formel



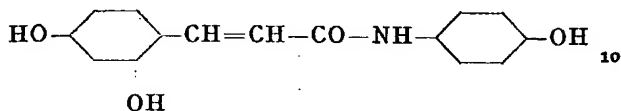
## Beispiel 3

13,0 g 2,4-Dicarbäthoxyzimsäurechlorid wurden in 100 ccm eines Gemisches von gleichen Teilen wasserfreiem Äthyläther und Chloroform gelöst und mit 8,35 g p-Amino-

1-3, 5, 6, 8-10 19-21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

3

phenol in 50 ccm Äther auf übliche Weise in Reaktion gebracht. Man gewann das N-(p-Oxyphenyl)-2,4-dicarbäthoxycinnamoylamid, Schmelzpunkt 174 bis 176°C (aus Amylacetat) das, wie im Beispiel 1 angegeben, verseift wurde. Nach Kristallisieren aus verdünntem Alkohol schmolz das N-(p-Oxyphenyl)-2,4-dioxy-cinnamoylamid der Formel



bei 209 bis 211°C (Zersetzung).

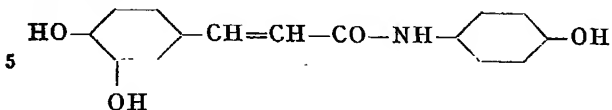
Das Chlorid der 2,4-Dicarbäthoxyzimtsäure weist einen Schmelzpunkt von 66 bis 68°C (aus Ligroin) auf und wurde, wie im Beispiel 1 angegeben, aus der 2,4-Dicarbäthoxyzimtsäure (Schmelzpunkt 146 bis 147°C, aus Äthanol), die man durch Äthoxycarbonylieren der 2,4-Dioxyzimtsäure (s. Beispiel 1) erhielt, hergestellt.

#### Beispiel 4

Aus 15,0 g Carbonylkafeesäurechlorid, das in 75 ccm Dioxan + 15 ccm Chloroform gelöst und zu 15 g p-Aminophenol in 30 ccm wasserfreiem Äthyläther zugesetzt wurde, indem man, wie in den vorausgehenden Beispielen angegeben, vorgeht, erhielt man das Carbonat des N-(p-Oxyphenyl)-3,4-dioxy-cinnamoylamides, Schmelzpunkt 285 bis 290°C (Zersetzung) und aus diesem durch Verseifung bei Raumtemperatur mit 1 n-NaOH das N-(p-Oxyphenyl)-3,4-dioxy-cinnamoylamid, Schmelzpunkt

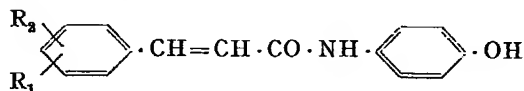
4

230 bis 232°C (Zersetzung), aus wäßrigem Äthanol, von der Formel



#### PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von choleretisch wirkenden p-Oxyphenylamiden der allgemeinen Formel



worin R<sub>1</sub> und bzw. oder R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom oder eine bzw. in beiden Fällen Hydroxyl- oder Nitrogruppen bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man entsprechende Zimtsäurehalogenide, in denen gegebenenfalls vorhandene Hydroxylgruppen durch Acylreste geschützt sind, in einem inerten wasserfreien organischen Lösungsmittel bei Temperaturen von etwa 0 bis 40°C mit einer wasserfreien Suspension von p-Aminophenol in Äthyläther, zweckmäßig in Gegenwart eines anorganischen oder organischen, Halogenwasserstoff bindenden Mittels bzw. eines entsprechenden Überschusses an p-Aminophenol, umsetzt, das Reaktionsgemisch mit 1 bis 3 Äquivalenten einer verdünnten wäßrigen Ätzalkalilösung bei Temperaturen zwischen etwa 0 bis 50°C in Lösung bringt und die so erhaltene Lösung ansäuert.